СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА АМЛОДИПИН И НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ S–АМЛОДИПИНА

М.В. Леонова*

Российский государственный медицинский университет. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Современный взгляд на амлодипин и новые препараты S–амлодипина
М.В. Леонова
Российский государственный медицинский университет. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Представлены современные научные данные о механизме действия антагониста кальция амлодипина, его плейотропном эффекте (влияние на функцию эндотелия) и антиатерогенном действии. Амлодипин уменьшает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и внеклеточного матрикса, а также улучшает вазодилатирующую функцию эндотелия, несмотря на отсутствие в них кальциевых каналов L-типа. Это происходит через стимуляцию секреции оксида азота (NO) в эндотелии. Приведены результаты экспериментальных исследований о роли S- и R-изомеров амлодипина в гемодинамическом и плейотропном эффектах. S-изомер является фармакологически активным блокатором кальциевых каналов L-типа, R-изомер отвечает за высвобождение NO. Разработаны препараты на основе S-амлодипина. Показана биоэквивалентность S-амлодипина и амлодипина в дозах 5 и 10 мг, соответственно. По результатам фармакодинамического исследования средние значения систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений достоверно не различались при использовании 5 мг S-амлодипина и 10 мг амлодипина. S-амлодипин показал лучшую переносимость и меньшую частоту развития отеков голеней. Вместе с тем, необходимы дальнейшие долгосрочные исследования по изучению влияния S-амлодипина на твердые конечные точки.
Ключевые слова: амлодипин, изомеры, дисфункция эндотелия, атеросклероз.
РФК 2011;7(2):227–230

Contemporary sight at amlodipine and new drugs of S–amlodipine
M.V. Leonova*
Russian State Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

Contemporary scientific data about mode of action of calcium channel blocker – amlodipine, its pleiotropic effect (influence on endothelial function and antiatherogenic action) is presented. Amlodipine reduces proliferation of vascular smooth muscle cells and extracellular matrix, improves the vasodilating function of endothelial cells although they have no L-type calcium channels. It puts into action through stimulation of nitric oxide (NO) secretion in endothelium. Results of experimental studies on the role of S- and R-isomers of amlodipine in hemodynamic and pleiotropic effects are presented. S-isomer is pharmacologically active blocker of L-type calcium channel while the R-isomer is responsible for NO release. Drugs based on S-amlodipine have been developed. Bioequivalence of the S-amlodipine and amlodipine in doses of 5 and 10 mg, respectively, is shown. Mean values of systolic and diastolic blood pressure, heart rate were not different significantly according to pharmacodynamic studies of S-amlodipine 5 mg and amlodipine 10 mg. S-amlodipine demonstrated better tolerability and lower incidence of ankle edema than amlodipine. Further long-term studies on S-amlodipine effect on hard endpoints are needed.
Key words: amlodipine, isomers, endothelial dysfunction, atherosclerosis.
Rational Pharmacother. Card. 2011;7(2):227–230

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): anti23@mail.ru

Введение

Среди современных кардиоваскулярных средств значительное место для лечения как артериальной гипертонии (АГ), так и ишемической болезни сердца (ИБС) занимают препараты амлодипина. Основная заслуга в этом принадлежит Норваску® (амлодипина бесилат, Pfizer). По данным фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III, доля амлодипина в структуре антигипертензивных препаратов (АГП), которые принимают пациенты с АГ, достигает 15% [1].

Амлодипин остается одним из наиболее активно изучаемых кардиоваскулярных препаратов в клинических исследованиях (КИ), что отражено в табл. 1. В крупных КИ у пациентов с АГ и ИБС амлодипин доказал благоприятное влияние на частоту исходов: снижение риска развития инфарктов миокарда, инсультов, смертности, а также наличие антиатеросклеротического эффекта, подтвержденного у больных с коронарным и каротидным атеросклерозом.

Плейотропные эффекты амлодипина

Особое внимание в КИ уделено изучению плейотропных эффектов Норваска®, прежде всего антиатерогенного эффекта – влияния на воспаление, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов (ГМК) и внеклеточного матрикса, апоптоз эндотелиальных клеток [10]. Антиатерогенное действие препарата связано, прежде всего, с высокой липофильностью и положительным зарядом молекулы, что обеспечивает возможность вступать в прочное физико-химическое взаимодействие с фосфолипидами мембран клеток. В результате концентрация амлодипина в мембранах клеток в 10 000 раз выше, чем во внеклеточном пространстве. Это позволяет обеспечивать длительное взаимодействие с кальциевыми каналами клеточных мембран, прежде всего ГМК [11]. Высокая концентрация амлодипина в мембранах уменьшает агрегацию липопротеинов низкой плотности с мембранными липидами клеток [12], что лежит в основе повреждения клеток, дисфункции эндотелия и деструктивного воспаления, ассоциируемыми с атеросклерозом. В экспериментальных условиях высоколипофильный амлодипин ингибировал пероксидацию липидов, что было связано с донацией протонов к липидным молекулам и не зависело от влияния на кальциевые каналы [13]. В этом проявляется атеропротективное и антиоксидантное действие амлодипина, которое нашло подтверждение в исследованиях in vivo, а в последующем в крупных КИ.

Амлодипин улучшает вазодилатирующую функцию клеток эндотелия, несмотря на отсутствие в них каль-

Сведения об авторе:
Леонова Марина Васильевна *– д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии РГМУ*

Таблица 1. Результаты крупных КИ, в которых изучался амлодипин

Название КИ	Цель и конечные точки	Характеристика исследования	Основные результаты
TOMHS [2]	Сравнение 5 классов АГП; гипотензивный эффект, влияние на ГЛЖ при АГ	N=902; 4,4 года; сравнение с иАПФ, БАБ, Д, АБ	ΔДАД=-12,2 мм рт.ст., Δ массы миокарда=-11,5%; приверженность 83%
ALLHAT [3]	Сравнение 4 классов АГП; частота нефатального ОИМ и смерти от ИБС	N=33357; 5 лет; сравнение с иАПФ, Д, АБ	Амлодипин не повышает риск ОИМ, смертности и других сердечно-сосудистых исходов
VALUE [4]	Сравнение СС заболеваемости и смертности при АГ	N=15245; 6 лет; сравнение валсартана и амлодипина	Амлодипин снижал риск ОИМ на 19%, не повышал риск смертности и других исходов
ASCOT [5]	Сравнение частоты нефатального ОИМ и смерти от ИБС	N=19342; 5 лет; амлодипин+периндоприл в сравнении с атенололом+тиазидом	Амлодипин+периндоприл снижали риск ОИМ и смерти от ИБС на 10%, а в комбинации с аторвастатином на 48%
ACCOMPLISH [6]	Снижение СС заболеваемости и смертности на фоне комбинированной терапии при ИСАГ	N=11508; 3 года; амлодипин+беназеприл в сравнении с беназеприл + ГХТ	Амлодипин+беназеприл снижали риск СС исходов на 20%
PREVENT [7]	Влияние амлодипина на ТИМ каротидных артерий при ИБС	N=825; 3 года; плацебо-контроль	Снижение риска смерти и СС осложнений (на 18%), регресс ТИМ картотидных сосудов
CAPARES [8]	Влияние амлодипина на частоту рестенозов после коронарной ангиопластики при ИБС	N=635; 4 мес; плацебо-контроль	Снижение риска СС осложнений и реваскуляризаций на 49%, не влиял на частоту рестенозов
CAMELOT-NORMALISE [9]	Влияние ГП на сердечно-сосудистые исходы у больных ИБС	N=1991; 2 года; сравнение амлодипина с эналаприлом	Амлодипин снижал риск СС осложнений на 31%, риск реваскуляризации на 27%; достоверно уменьшал размер объема атеромы в коронарных сосудах

АГП – антигипертензивный препарат, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, иАПФ – ингибитор АПФ, БАБ – бета-адреноблокатор, АБ – альфа-адреноблокатор, Д – тиазидный диуретик, СС – сердечно-сосудистый, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ИСАГ – изолированная систолическая АГ, ТИМ – толщина интима-медиа

циевых каналов L-типа. Это происходит через стимуляцию секреции NO и восстановление баланса между ангиотензинном II (ATII) и NO, который нарушается при включении холестерина в эндотелий. У амлодипина данный эффект реализуется через локальную кининовую систему сосудов и активацию B_2-кининовых рецепторов [14,15].

Изомеры амлодипина

Как известно, амлодипин представляет собой рацемическую смесь S- и R-изомеров, при этом S-изомер является фармакологически активным блокатором L-типа кальциевых каналов [16]. Долгое время считалось, что R-изомер амлодипина не взаимодействует с кальциевыми каналами и поэтому не обладает биологической активностью. Однако в исследовании X.-P. Zhang было установлено, что именно R-изомер отвечает за высвобождение NO, тогда как S-изомер такой активностью вовсе не обладает [17]. Причем исследования по изучению возможных рецепторных механизмов действия R-изомера амлодипина показали, что они реализуются через ангиотензиновые рецепторы AT_2 и AT_4 [18]. Именно восстановление продукции NO в эндотелии сосудов лежит в основе увеличения доставки кислорода миокарду.

Уточнение механизмов влияния амлодипина на высвобождение NO имеет большое значение для обоснования возможностей комбинации с другими препаратами, модулирующими продукцию NO (статинами, ингибиторами АПФ). Так, статины способствуют активации эндотелиальной NO-синтазы, и амлодипин действует синергично, стимулируя продукцию NO. Амлодипин и ингибиторы АПФ приводят к наибольшему NO-зависимому снижению недостатка в кислороде в миокарде у экспериментальных животных, леченных статинами [19]. Синергизм NO-зависимых механизмов действия амлодипина и ингибиторов АПФ объясняется эффектом блокирования деградации кининов ингибиторами АПФ и стимуляцией амлодипином образования кининов через калликреиновый путь [14].

В условиях атерогенеза ГМК могут быть вовлечены в пролиферацию, секрецию матриксного компонента и формирование неоинтимы. ГМК содержат большое число кальциевых каналов, что определяет их высокую чувствительность к антагонистам кальция. Антагонисты кальция благодаря поддержанию гомеостаза внутриклеточного кальция способны влиять на пролиферацию и миграцию ГМК, что также является частью антиатерогенного эффекта [20]. Амлодипин in vitro является мощным ингибитором пролиферации и миграции ГМК сосудов; данный механизм может быть связан с влиянием на экспрессию генов роста, поддерживающих баланс

факторов пролиферации [21], а также с модулированием активности металлопротеиназ [22].

Многие лекарственные препараты имеют изомеры. Изомеры, имея различия в пространственной конфигурации, могут по-разному вступать во взаимодействие с рецепторами, тем самым отличаться аффинностью и проявлять разные фармакологические свойства и активность. Выделение отдельных изомеров для создания ЛС в отдельных случаях способствует улучшению эффективности и переносимости.

Как упоминалось выше, амлодипин также состоит из S- и R-изомеров, основное фармакологическое и гипотензивное действие осуществляет S-изомер, связывающийся с кальциевыми каналами. Это послужило основанием к разработке лекарственной формы S-изомера – S-амлодипин гентизат (в Индии она представлена торговой формой Azomex, в Корее – Nixad).

К настоящему времени проведен ряд КИ, посвященных изучению фармакодинамики и фармакокинетики препарата S-амлодипина, а также биоэквивалентности с амлодипином.

В двух исследованиях изучалась биоэквивалентность S-амлодипина и амлодипина в дозах 5 и 10 мг, соответственно [23,24]. Основные фармакокинетические параметры оказались сопоставимыми между исследуемыми препаратами: C_{max} (максимальная концентрация) 3,0 и 3,1 нг/мл, AUC (площадь под фармакокинетической кривой) 151,4 и 139,7 нг×ч/мл, $T_{½}$ (время полувыведения) 55 и 53,3 ч, соответственно [24].

В небольшом Корейском исследовании проводилось сравнение фармакокинетики и фармакодинамики S-амлодипин гентизата и амлодипина бесилата после однократного приема в дозах 5 и 10 мг у здоровых добровольцев (число пациентов 24 и 24, соответственно) [25]. Фармакокинетические параметры оказались сопоставимыми: C_{max} 2,6 и 2,74 нг/мл, T_{max} (время достижения максимальной концентрации) 10 и 8 ч, $T_{½}$ 62,8 и 77,6 ч, AUC 129,7 и 129,0 нг×ч/мл, соответственно. Таким образом, была показана биоэквивалентность двух препаратов амлодипина. По результатам фармакодинамического исследования, средние значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и ЧСС достоверно не различались, показатели сердечного выброса и периферического сопротивления сосудов также не различались в группах, получавших 5 мг S-амлодипина и 10 мг амлодипина. Различий в переносимости препаратов после однократного приема также не было отмечено: побочные эффекты отмечались в 45,8% и 37,5% в группах добровольцев в исследовании биоэквивалентности, 12,5% и 20,8% – в фармакодинамическом исследовании, соответственно, для S-амлодипина и амлодипина.

В нескольких сравнительных КИ у пациентов с АГ (число пациентов от 24 до 200) применение 2,5 мг S-амлодипина и 5 мг амлодипина сопровождалось значительным снижением АД после 6 нед лечения, но различий по выраженности гипотензивного эффекта между препаратами выявлено не было [26].

Наиболее крупные постмаркетинговые КИ по оценке эффективности и безопасности S-амлодипина были проведены в Индии (исследование SESA I (Safety and Efficacy of S–Amlodipine; n=1859) и SESA II (n=2230)). Их результаты упоминаются в публикации H.P. Thacker [26]. В публикации детально приводятся результаты оценки гипотензивного эффекта S-амлодипина лишь в небольших подгруппах больных. Так, в подгруппе больных с АГ исследования SESA I (n=90) снижение САД через 4 нед лечения составило 21,5 мм рт.ст., в том числе у больных с 1 и 2 стадией АГ – 15,2 и 30,9 мм рт.ст., соответственно; число респондеров – 73%. В подгруппе больных с АГ исследования SESA II (n=339) снижение САД через 4 нед лечения S-амлодипином в дозе 2,5-5 мг составило 37,7 мм рт.ст., снижение ДАД – 17,8 мм рт.ст.; число респондеров – 94%.

Результаты по переносимости S-амлодипина представлены в публикации H.P.Thacker по суммарному числу пациентов, участвовавших в разных КИ (n=4089): общая частота побочных эффектов составила менее 2%. Отдельно анализировалась частота развития отеков голеней на фоне приема S-амлодипина, она составила 1,39% [18] против известных данных для амлодипина – 1,7-3,2%.

Заключение

Опубликованные данные по изучению эффективности и переносимости препарата S-амлодипина могут представлять серьезную основу для дискуссии. Во-первых, сравнение эффективности S-амлодипина и амлодипина проводилось, в основном, по оценке гипотензивного эффекта в краткосрочных КИ (не более 6 нед); исследований более долгосрочных, позволяющих оценивать органопротективные эффекты и отдаленные конечные точки, не было. Вместе с тем, для Норваска® уже имеются доказательства благоприятного влияния на исходы у больных с АГ и ИБС, достижение которых не может быть объяснено только гипотензивным эффектом препарата. Показано, что амлодипин производства Pfizer имеет ряд плейотропных эффектов, которые не связаны с гипотензивным действием и опосредуются не только через кальциевые каналы, особенно это относится к влиянию на дисфункцию эндотелия и антиатерогенному действию препарата. Наиболее важные эндотелиальные плейотропные эффекты (продукция NO) реализуются через R-изомер амлодипина. Во-вторых, значительное уменьшение частоты развития отеков голеней у пациентов, принимающих S-амлодипин, дополнительно свидетельствует в пользу роли R-изомера амлодипина в вазодилатируюших эффектах. Таким об-

разом, устранение R-изомера из лекарственной формы амлодипина, вероятно, будет приводить к утрате способности амлодипина замедлять прогрессирование атеросклероза. Установить клиническую ценность S-амлодипина в эпоху «доказательной медицины» могут только долгосрочные КИ по изучению твердых конечных точек.

Литература

1. Leonova M.V., Belousov Yu.B., Shteynberg L.L. et al. Analysis of pharmacotherapy of hypertension on the results of the study PIFAGOR III (survey of patients with hypertension). Farmateka 2010; 13: 87-95. Russian (Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и др. Анализ фармакотерапии артериальной гипертонии по результатам исследования ПИФАГОР III (опрос пациентов с АГ). Фарматека 2010; 13: 87-95).
2. Liebson P.R., Grandits G.A., Dianzumba S. et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). Circulation 1995;91(3):698-706.
3. Wright J.T. Jr., Harris-Haywood S., Pressel S. et al. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch Intern Med 2008;168(2):207-17.
4. Zanchetti A., Julius S., Kjeldsen S. et al. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: An analysis of findings from the VALUE trial. J Hypertens 2006;24(11):2163-8.
5. Collier D.J., Poulter N.R., Dahlöf B. et al. Impact of amlodipine-based therapy among older and younger patients in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). J Hypertens 2011;29(3):583-91.
6. Weder A.B. ACCOMPLISH trial findings: combination benazepril-amlodipine or hydrochlorothiazide is effective for treating hypertension. Commentary. Postgrad Med 2009;121(2):199-201.
7. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. Circulation 2000;102(13):1503-10.
8. Jørgensen B., Simonsen S., Endresen K. et al. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES). J Am Coll Cardiol 200;35(3):592-9.
9. Brener S.J., Ivanc T.B., Poliszczuk R. et al. Antihypertensive therapy and regression of coronary artery disease: insights from the Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT) and Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation (NORMALISE) trials. Am Heart J 2006;152(6):1059-63.
10. Hernaґndez R.H., Armas-Hernaґndez M.J., Zafar H.I., Armas-Padilla M.C. Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension. Am J Ther 2003; 10(6): 409-414.
11. Mason R.P., Rhodes DG, Herbette LG. Reevaluating equilibrium and kinetic binding parameters for lipophilic drugs based on a structural model for drug interaction with biological membranes. J Med Chem 1991; 34(3): 869-877.
12. Phillips J.E., Mason R.P. Inhibition of oxidized LDL aggregation with a charged calcium antagonist amlodipine: role of electrostatic interactions. Atherosclerosis 2003; 168(2): 239-244.
13. Mason R.P., Walter M.F., Trumbore M.W. et al. Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist amlodipine. J Mol Cell Cardiol 1999; 31(1): 275-281.
14. Zhang X.-P., Xu X., Nasjletti A., Hintze T.H. Amlodipine enhances NO production induced by an ACE inhibitor through a kinin-mediated mechanism in canine coronary microvessels. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35: 195-202.
15. Xu B., X-h L., Lin G. et al. Amlodipine, but not verapamil or nifedipine, dilates rabbit femoral artery largely through a nitric oxide and kinin-dependent mechanism. Br J Pharmacol 2002; 36: 375-382.
16. Goldmann S., Stoltefuss J., Born L. Determination of the absolute configuration of the active amlodipine enantiomer as (−)-S: a correction. J Med Chem 1992; 35: 3341-3344.
17. Zhang X.-P., Loke K.E., Mital S. et al. Paradoxical release of nitric oxide by an L-type calcium channel antagonist, the R-enantiomer of amlodipine. J Cardiovasc Pharmacol 2002; 39: 208-214.
18. Zhang X.-P., Mital S., Hintze T.H. Angiotensin AT2 and AT4 receptor blockade prevents amlodipine and its R-enantiomer stimulated endothelial nitric oxide production (Abstract). Circulation 2001; 104(suppl II): II−33.
19. Mital S., Magneson A., Loke K.E. et al. Simvastatin acts synergistically with ACE inhibitors or amlodipine to decrease oxygen consumption in rat hearts. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 36: 248-254.
20. Mason R.P., Marche P., Hintze T.H. Novel vascular biology of third-generation L-type calcium channel antagonists. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: 2155-2163.
21. Stepien O., Gogusev J., Zhu D.-L. et al. Amlodipine inhibition of serum-, thrombin-, or fibroblast growth factor-induced vascular smooth-muscle cell proliferation. J Cardiovasc Pharmacol 1998; 31: 786-793.
22. Roth M., Eickelberg O., Köhler E. et al. Ca^{2+} channel blockers modulate metabolism of collagens within the extracellular matrix. Proc Natl Acad Sci 1996; 93: 5478-5482.
23. Luksa J., Josic D., Kremser M. et al. Pharmacokinetic behaviour of R-(+)- and S-(−)-amlodipine after single enantiomer administration. J Chromatogr B Biomed Appl 1997; 703: 185-193.
24. Park J.Y., Kim K.A., Park P.W. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of a new S-amlodipine formulation in healthy Korean male subjects: a randomized, open-label, two-period, comparative, crossover study. Clin Ther 2006; 28:1837-1847.
25. Kim B.-H., Kim J.-R., Kim M.-G. et al. Pharmacodynamic (hemodynamic) and pharmacokinetic comparisons of S-amlodipine gentisate and racemate amlodipine besylate in healthy korean male volunteers: two double-blind, randomized, two-period, two-treatment, two-sequence, double-dummy, single-dose crossover studies. Clin Ther 2010; 32 (1): 193-205.
26. Thacker H.P. S-amlodipine – the 2007 clinical review. J Indian Med Assoc 2007; 105(4): 180 180-2, 184, 186 passim.

Поступила 25.02.2011
Принята в печать 01.03.2011